

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

209 470 B

(21) A bejelentés száma: 3664/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 11. 25.
(30) Elsőbbségi adatok:
618 357 1990. 11. 26. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 215/46

C 07 C 275/26

C 07 C 275/28

C 07 C 279/28

A 61 K 31/47

A 61 K 31/17

A 61 K 31/155

(40) A közzététel napja: 1992. 09. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 06. 28. SZKV 94/06

(72) Feltaláló:

Atwal, Karnail, Newtown, Pennsylvania (US)

(73) Szabadalmaz:

E.R. Squibb and Sons Inc., Princeton,
New Jersey (US)

(74) Képviselő:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

(54)

Eljárás indán- és kinolinszármazékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új indán-, illetve kinolinszármazékok előállítására, amelyek kálium-csatorna aktivátorok.

Az (I) általános képletbe

X jelentése oxigénatom vagy ciánamidocsoport, az-
al a megkötéssel, hogy
ha X jelentése oxigénatom, akkor A jelentése egy-
szeres kötés,

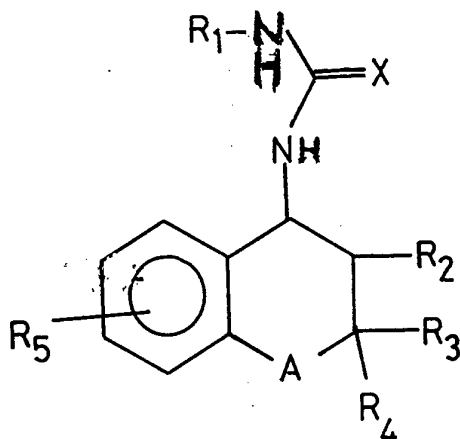
ha X jelentése ciánamidocsoport, akkor A jelentése
egyszeres kötés vagy –NH– csoport,

R₁ jelentése fenil- vagy fenil-(1–7 szénatomos) alkil-
csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,

R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül 1–7 szénato-
mos alkilcsoport, és

R₅ jelentése halogénatom, nitro-, ciano- vagy trifluor-
metil-csoport.



(1)

HU 209 470 B

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új indán-, illetve kinolin-származékok előállítására.

Az (I) általános képletben

X jelentése oxigénatom vagy ciánamidocsoport, azzal a megkötéssel, hogy
ha X jelentése oxigénatom, akkor A jelentése egyszeres kötés,

ha X jelentése ciánamidocsoport, akkor A jelentése egyszeres kötés vagy -NH- csoport,

R₁ jelentése fenil- vagy fenil-(1-7 szénatomos) alkilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,

R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül 1-7 szénatomos alkilcsoport, és

R₅ jelentése halogénatom, nitro-, ciano- vagy trifluorometilcsoport.

Szerkezetiileg hasonló vegyületeket ismertet az EP-A 173 331 számú leírás.

Az (I) általános képletű vegyületeknek kálium-csatornát aktiváló hatásuk van, így koszorúér bántalmak kezelésére és antiiszkémiás szerekként használhatók fel.

A fenti meghatározásokban az alkilcsoport egyenes vagy elágazó szénláncú lehet, és előnyösen 1-4 szénatomot tartalmazhat.

A halogénatom elsősorban klór-, bróm- vagy fluoratom.

A találmány tárgya közelebbről az (I) általános képletű vegyületek következő eljárásokkal történő előállítása.

a) Az (I) általános képletű vegyületeket (ahol X jelentése ciánamidocsoport) úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű amint kapcsoló reagens (pl. egy karbodiimid) jelenlétében szerves oldószerben (pl. dimetil-formamidban, tetrahydro-furánban, acetonitrilben vagy diklór-metánban) egy (III) általános képletű tiokarbamidral reagáltatunk. A diciklohexil-karbodiimid kapcsoló reagens például egy sav-forrás jelenlétében alkalmazható. A karbodiimid előnyösen az (A) általános képlettel jellemezhető, ahol

X jelentése halogénatom,

R_a, R_b és R_c jelentése egymástól függetlenül alkil-, cikloalkil-, fenil-, fenil-alkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport, illetve

a nitrogénatom és a hozzá kapcsolódó R_a és R_b csoportok együttesen 1-pirrolidinil-, 1-piperazinil-, 4-morfolinil-, 4-tiomorfolinil-, 4-alkil-1-piperazinil- vagy 4-(fenil-alkil)-1-piperazinil-csoportot alkotnak. A karbodiimid legelőnyösebben 1-{3-[(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodimid}-hidroklorid.

A (III) általános képletű tiokarbamidok egy (IV) általános képletű izotiocianát és nátrium-ciánamid vagy ciánamid bázis (pl. trietilamin) jelenlétében történő melegítésével állíthatók elő.

A (II) általános képletű vegyületek az irodalomban ismertetett módszerek szerint állíthatók elő. Így az olyan (II) általános képletű vegyület, ahol A jelentése -NH- csoport, a WO 85/00602A sz. nemzetközi közvételi irat szerint állítható elő.

Az olyan (II) általános képletű vegyületek, ahol A

jelentése egyszeres kötés, az EP 321 175 leírásban ismertetett módszer szerint állíthatók elő.

b) Az (I) általános képletű vegyületeket (ahol X jelentése oxigénatom) a (II) általános képletű aminnak egy (VII) általános képletű izocianáttal történő reagáltatásával is előállíthatjuk.

A találmány tárgyát képező vegyületek gyűrűik szénatomjain aszimmetria-centrummal rendelkezhetnek. Emellett bármelyik (R) csoport is tartalmazhat aszimmetriás szénatomot. Következésképpen az (I) általános képletű vegyületek diasztereomer formáikban, illetve ezeknek elegye formájában létezhetnek. A fentiekben ismertetett módszerekben racém elegyeket, egyes enantiomereket vagy diasztereomereket is egyaránt alkalmazhatunk. A diasztereomer termékek előállításuk után hagyományos kromatográfias úton vagy részleges átkristályosítással különíthetők el.

A találmány tárgyát képező (I) általános képletű vegyületek az (I'), (I'') és (I''') általános képletekkel jellemzett tautomer formákban létezhetnek. Az egyes tautomer formák egymáshoz viszonyított részaránya vegyületről vegyületre változó értékű. Az (I) általános képlettel jellemzett szerkezet jelentése valamennyi tautomer formára kiterjed.

Az (I) általános képletű vegyületek és azoknak a gyógyszerészetileg elfogadható sók kálium-csatorna aktivátor hatást mutatnak. Ezáltal a találmány tárgyát képező vegyületek koszorúér betegségek gyógyszereiként, így antiaritmiás és antiiszémiás hatóanyagokként alkalmazhatók.

A korábban említettekkel összhangban, minthogy az (I) általános képletű vegyületek vérnyomáscsökkentő hatása csekély vagy nem kimutatható, azok kölcsönösen kedvező antiiszémiás hatást mutatnak. Az (I) általános képletű vegyületek ezáltal iszémiás megbetegedések, így szívizom isémia, agyér isémia, alkari isémia és hasonló megbetegedések kezelésére alkalmasak. Az előnyösen alkalmazható (I) általános képletű vegyületek azok, melyekben az R₁ csoport jelentése arilcsoport. A vegyületek szelektív hatásúak, így a normális biológiai szövetben jelentős vérnyomáscsökkentő hatást nem okoznak. A csekély vagy ki nem mutatható értágító hatást az tanúsítja, hogy a vegyületek IC₅₀ értéke (patkány aortán) az ismert kálium-csatorna inaktívator cromakalim IC₅₀ értékénél magasabb. A találmány szerinti vegyületek IC₅₀ értéke (patkány aortán) a cromakaliménál tízszer (előnyösen ötvenszer) magasabb értéket meghaladta. A csekély vagy ki nem mutatható értágító hatással járó „szelektív” antiiszémiás hatáson azt értjük, hogy pl. az iszémiás szívpanaszok kezelésekor a vegyületeknek koronáriás steal-szindrómás, kóros vérnyomáscsökkentés, illetve alacsony szívkoszorúér perfúziós mellékhatása kisebb valószínűségű.

A találmány tárgyát képező vegyületekkel (vagy azok keverékével) történő kezelés hatására iszémiás tünetek emlőd (pl. emberi) szervezetben mérsékelhetők. Egyetlen, vagy előnyösen kettő-négy, naponta egy alkalommal 0,001-100 mg/testtömeg kg dózisban (előnyösen 0,1-25 mg/testtömeg kg dózisban) alkalmazott kezelés iszémiás tünetek mérséklésére alkalmas. A ható-

anyag célszerűen szájon át, de parenterális úton, így bőrbe, izomba vagy vénába adott injekció útján vagy bármely más alkalmas módon, így inhalálással, intranazális oldattal és transzdermális tapasz formájában is alkalmazható. A fent említett dózisok más szívérrendszeri és nem szívérrendszeri alkalmazásokra is megfelelőek.

A találmány tárgyát képező vegyületek kálium-csatorna aktiváló hatása folytán azok szívérrendszeri megbetegések gyógyítására is alkalmasak. A vegyületek használhatóak például congestív szívelégtelenség kezelésére, antianginális szerként, trombolitikus szerként és myocardinális infarktus és kamrafibrózis megelőzésére is.

A találmány tárgyát képező vegyületek továbbá várhatóan a központi idegrendszer megbetegedéseinek (pl. Parkinson-kór, reszketés valamint epilepszia) kezelésére is alkalmasak.

A találmány tárgyát képező vegyületek diuretikumokkal, így klórtiazid, hidroklorotiazid, flumetiazid, hidroflumetiazid, bendroflumetiazid, metil-klórtiazid, triklór-metiazid, politiazid vagy benzotiazid hatóanyagú, továbbá etakrinsav, tricyrinafen, chlorthalidon, furosemide, musolimone, bumetanide, triamterene, amiloride hatóanyagú készítményekkel, valamint spironolaktonnal és sóival, az angiotenzin-konvertáló enzim inhibitoraival, így captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril és sóik hatóanyagú készítményekkel, trombolitikus szerekekkel, így szövet plazminogén aktivátorral, rekombináns szövet plazminogén aktivátorral, streptokinázzal, urokinázzal, prourokinázzal, anizolezett plazminogén streptokináz aktivátor komplexszel (APSAC, Eminase, Beecham Laboratories) valamint kalcium-csatorna blokkolókkal, így nifedipinnel vagy diltiazemmel közösen formulázható. Az ilyen, adott esetben rögzített hatóanyag-arányt alkalmazó hatóanyagkombinációk a találmány tárgyát képező vegyületekből a korábbiakban leírt dózist, az egyéb gyógyászati hatóanyagokból azok engedélyezett dózissokat tartalmazza.

Az (I) általános képlettel jellemzett vegyületek és azok kombinációi a korábbiakban részletezettek szerint szájon keresztüli alkalmazásra tableta, kapszula vagy oldat formájában, injektálások alkalmazásokra steril oldat vagy szuszpenzió formájában, valamint transzdermális tapasz és nazális inhaláló oldat formájában is alkalmazhatók. Az (I) általános képletű vegyületek mintegy 10–500 mg mennyisége fiziológiailag alkalmas hordozóval, kötőanyaggal, tartósítószerrel, stabilizátorral, ízesítőanyaggal, stb. formálva az egyedi gyógyászati alkalmazás által megkívánt egyedi dózisban szerelhető ki. Az ilyen készítmények vagy keverékek hatóanyagtartalma a korábbiakban ismertetett dózisoknak megfelelő mennyiségű.

A legelőnyösebb vegyületekben

A jelentése egyszeres kötés,
R₁ jelentése fenil- vagy fenil-metil-csoport,
R₂ *transz*-helyzetű hidroxilcsoport,
R₃ és R₄ jelentése metilcsoport,

R₅ jelentése ciano- vagy nitrocsoport, és

X jelentése oxigénatom vagy cianamidocsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását a következő példákban mutatjuk be:

1. példa

(*transz*)-N''-Ciano-N-(3,3-dimetil-2-hidroxi-6-nitro-1-indanil)-N'-fenil-quanidin

A. 4-Metil-4-fenil-2-pentanon

40,0 g (0,3 mol) alumínium-klorid benzolos (90 ml) elegyéhez 10 °C-on argon atmoszféra alatt 19,63 g (0,2 mol) mezitil-oxidot csöpögtetünk. Az adagolás befejeztével a reakcióelegyet 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük majd jég és 10% sósav elegyére (350 g) öntjük. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist etil-acetáttal (100 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat desztillált vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk és nátrium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után kapott 31,6 g nyers-terméket vákuumdesztilláljuk (forráspontja: 107 °C/0,40 kPa), így a cím szerinti vegyület 24,5 g mennyiségét nyerjük színtelen olaj formájában.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,38–7,19 (m, 5 H), 2,74 (s, 2 H), 1,8 (s, 3 H), 1,43 (s, 6 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 207,94, 148,16, 128,26, 125,95, 125,46, 56,96, 37,29, 31,76, 28,88 ppm.

B. 3-Metil-3-fenil-valsav

47,2 g (1,18 mol) nátrium-hidroxid jeges vízben (270 g) készített oldatához 4–5 °C-on 68,7 g (0,43 mol) brómot majd az A. műveletben előállított 23,7 g (0,135 mol) vegyületet adagolunk. A reakcióelegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd széntetrazokloriddal extraháljuk (a szerves fázist kiöntjük), koncentrált sósav oldattal pH = 1–2 értékre savanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves (etil-acetát) fázisokat telített nátriumklorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk, így a cím szerinti vegyület 22,5 g mennyiséget kapunk fehér szilárd anyag formájában, mely a következő műveletben további tisztítás nélkül felhasználható.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,88–7,16 (m, 5 H), 2,64 (s, 2 H), 1,46 (s, 6 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 177,87, 147,96, 128,23, 126,04, 125,38 47,97, 36,97, 28,79 ppm.

C. 3,3-Dimetil-1-indanon

A B. műveletben előállított 17,1 g (95,5 mmol) vegyület benzolban (70 ml) készített oldatához külső hűtés mellett 23,0 g (0,11 mol, 1,15 ekv.) foszfor-pentakloridot adagolunk, majd a reakcióelegyet visszafolyatás mellett 30 percig keverjük. Az elegy szobahőmérsékletre való történő visszahűlése után kis részletekben 13,1 g (98,3 mmol) alumínium-kloridot adagolunk hozzá, majd visszafolyatás mellett újabb 30 percig keverjük. A reakcióelegyet jégre öntjük, az olajos szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 5%-os hidrogén-klorid oldattal, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk és mag-

néziium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószer csökkentett nyomáson történő eltávolítása után kapott nyerstermék (14,3 g) vákuumdesztilláljuk (forráspontja: 103 °C/0,31 kPa) így a cím szerinti vegyület 9,98 g mennyiségét nyerjük szintelen olaj formájában.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,70 (d, J = 7,62 Hz, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,50 (d, J = 7,62 Hz, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 2,59 (s, 2 H), 1,41 (s, 6 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 205,78 163, 76, 135,26, 134,88, 127,34, 123,45, 123,28, 52,93, 38,47, 29,92, 29,48 ppm.

D. 1,1-Dimetil-5-nitro-3-indanon

Füstölő (90%-os) salétromsav (35 ml) és karbamid (0,17 g) keverékét -10 °C-ra hűtjük, 20 percig levegővel átöblítjük, majd a C. műveletben előállított vegyület 8,68 g (54,2 mmol) mennyiségét adjuk hozzá és a reakcióelegyet 2 órán át -10 °C és +5 °C közötti hőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet jégre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumot desztillált vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószeret vákuumban bepároljuk, így 10,0 g sárga szilárd anyagot kapunk, melyet metanolból két részletben átkristályosítva 8,08 g cím szerinti sárga tűs kristályokban kiváló, szilárd terméket nyerünk.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 2,34 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 2,71 (s, 2 H), 1,49 (s, 6 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 203,36, 169,15, 147,84, 136,29, 129,24, 124,84, 118,82, 52,96, 39,13, 29,63 ppm.

E. 1,1-Dimetil-5-nitro-indan-3-ol

A D. műveletben előállított vegyület (6,75 g, 32,9 mmol) metanolban (200 ml) készített oldatát 0 °C-ra hűtjük, majd nátrium-borohidriddel (1,77 g, 32,9 mmol) kezeljük. Az elegyet 1 órán át 0 °C és 10 °C közötti hőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetát és desztillált víz között megosztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist telített nátrium-klorid oldattal mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószeret csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Az így kapott 6,61 g cím szerinti, sárga színű szilárd nyerstermék a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,12 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 5,24 (m, 1 H), 2,39 (dd, J = 7,04 és 12,90 Hz, 1 H), 1,85 (dd, J = 7,04 és 12,90 Hz, 1 H), 1,35 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 159,16, 147,49, 145,36, 124,14, 122,99, 119,79, 73,31, 51,69, 42,56, 29,40, 29,23 ppm.

F. 1,1-Dimetil-5-nitro-2-indén

Az E. műveletben előállított 6,58 g (31,8 mmol) vegyület (200 ml) és p-toluol-szulfonsav (0,5 g) benzolban készített oldatát 18 órán át visszafolyatás mellett keverjük, miközben a keletkezett vizet azeotróp desztilláció útján eltávolítjuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, 2 N nátrium-hidroxid oldattal, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk.

Az oldószeret vákuumban bepároljuk, így 5,91 g cím szerinti terméket nyerünk fehér szilárd anyag formájában, melyet a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználhatunk.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,03 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 7,62 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 5,86 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 5,86 Hz, 1 H), 1,26 (s, 6 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 160,22, 150,06, 147,44, 143,92, 126,64, 121,36, 120,74, 116,14 ppm.

G. 1,1-Dimetil-2,3-epoxi-5-nitro-indán

Az F. műveletben előállított 4,5 g (23,8 mmol) vegyület diklór-metánban (100 ml) készített oldatát 0 °C-ra hűtjük és m-klór perbenzoesavval (80%, 5,64 g, 26,2 mmol, 1,1 ekv.) kezelve 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk és a maradékot etil-acetát és 10%-os nátrium-biszulfit oldat között megosztjuk. A szerves fázist 2 N nátrium-hidroxid oldattal (amíg a mosófolyadék lúgos pH-t nem mutat) és telített nátrium-klorid oldattal mossuk majd magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószeret vákuumban bepároljuk, így 4,84 g cím szerinti terméket nyerünk fehér szilárd anyag formájában, melyet a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználhatunk.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,23 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 8,11 (dd, J = 2,35 és 8,21 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 4,26 (d, J = 2,93, 1 H), 3,73 (d, J = 2,93 Hz, 1 H), 1,38 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 160,22, 147,00, 141,24, 124,43, 120,45, 120,31, 64,90, 56,50, 44,43, 26,69, 22,08 ppm.

H. (transz)-3-Amino-1,1-dimetil-2-hidroxi-5-nitro-indán

A G. műveletben előállított 4,80 g (23,4 mmol) vegyület etanol (24 ml), tetrahydro-furán (24 ml) és telített ammónium-hidroxid oldat (24 ml) keverékében készített oldatát vastagfalú nyomásálló üvegedényben 55–60 °C-on 24 órán át keverjük. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk, így 5,16 g zöld színű szilárd maradékot kapunk, melyet etanolból két részletben átkristályosítva 4,40 g cím szerinti terméket sárga kristályos anyag formájában.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 3,53 (d, J = 8,80, 1 H), 1,30 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 156,67, 146,91, 145,36, 123,41, 122,87, 118,89, 88,40, 59,40, 44,02, 25,22, 22,37 ppm.

I. (transz)-N''-Ciano-N-(2-hidroxi-3,3-dimetil-6-nitro-1-indanil)-N'-fenil-guanidin

A H. műveletben előállított 1,0 g (4,5 mmol) vegyület, N-ciano-N'-fenil-tiokarbamid (1,04 g, 5,85 mmol) és 1-{3-[(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid}-hidroklorid (1,12 g, 5,85 mmol) N,N-dimetil-formamidban (8,5 ml) készített oldatát argon atmoszféra alatt, szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. A reakcióelegyet ezután etil-acetát és 1 N sósav oldat között megosztjuk, majd a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószeret csökkentett nyomáson bepároljuk, így

0,58 g fehéres színű szilárd terméket nyerünk. A vizes sósav mosófolyadékot nátrium-hidrogén-karbonáttal közömbösítjük és etil-acetáttal extraháljuk, így újabb 0,44 g nyerstermékot kapunk. A nyerstermék egyesített frakcióit metanol/izopropanol elegyből átkristályosítjuk és izopropil-éterrel mossuk, így 0,70 g cím szerinti fehéres színű szilárd terméket nyerünk.

Olvadáspontja: 249–251 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 7,63 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 7,36 (m, 4 H), 7,16 (m, 1 H), 5,81 (széles s, 1 H), 5,24 (m, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 1,31 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 158,86, 156,64, 146,85, 140,92, 137,61, 129,03, 124,77, 123,99, 123,62, 123,50, 118,63, 116,99, 83,82, 60,06, 43,99, 24,90, 22,51 ppm.

2. példa

(transz)-N-(3,3-Dimetil-2-hidroxi-6-nitro-1-indanil)-N'-fenil-karbamid

(transz)-3-Amino-1,1-dimetil-2-hidroxi-5-nitro-indán (0,75 g, 3,37 mmol) [készítve az 1. példa H. művelete szerint] forró etanolban (6 ml) készített oldatához fenilizocianátot (0,40 g, 3,37 mmol) adagolunk és a reakcióelegyet 3 órán át visszafolyatás mellett keverjük, majd szobahőmérsékletre visszahűtjük. A termék csapadékként válik ki a reakcióelegyből, melyet kiszűrünk és izopropil-éterrel mosunk, így 0,82 g terméket nyerünk fehér szilárd anyag formájában. Olvadáspontja 194–195 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,51 (m, 3 H), 7,28 (m, 2 H), 6,95 (m, 1 H), 6,73 (d, J = 7,62 Hz, 1 H), 5,67 (d, J = 5,28 Hz, 1 H), 5,00 (t, J = 8,21 Hz, 1 H), 3,86 (dd, J = 5,86 és 8,79 Hz, 1 H), 1,36 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 156,53, 155,75, 146,91, 142,36, 140,26, 128,74, 123,96, 123,47, 121,37, 118,63, 117,91, 84,71, 57,70, 44,11, 25,07, 22,42 ppm.

3. példa

(transz)-N-(3,3-Dimetil-2-hidroxi-6-nitro-1-indanil)-N'-fenil-metil-karbamid

(transz)-3-Amino-1,1-dimetil-2-hidroxi-5-nitro-indán (0,75 g, 3,37 mmol) [készítve az 1. példa H. művelete szerint] forró etanolban (6 ml) készített oldatához benzil-izocianátot (0,45 g, 3,37 mmol) adagolunk és a reakcióelegyet 3 órán át visszafolyatás mellett keverjük, majd szobahőmérsékletre visszahűtjük. A termék csapadékként válik ki a reakcióelegyből, melyet kiszűrünk és vákuumban szárítjuk, így 1,13 g terméket nyerünk fehér szilárd anyag formájában. Olvadáspontja 202–204 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,14 (dd, J = 2,34 és 8,21 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 7,39–7,25 (m, 5 H), 6,61 (m, 1 H), 5,63 (d, J = 5,28 Hz, 1 H), 4,93 (dd, J = 8,21 és 8,79 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 5,68 Hz, 1 H), 3,79 (dd, J = 5,87 és 8,79 Hz, 1 H), 1,32 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (DMSO-

d₆) δ 158,63, 156,50, 146,85, 142,88, 140,81, 128,25, 127,01, 126,61, 123,87, 123,33, 118,66, 84,74, 57,93, 44,05, 44,07, 25,04, 22,42 ppm.

4. példa

(transz)-N-(6-Bróm-2,2-dimetil-3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-4-kinolinil)-N''-ciano-N'-fenil-guanidin
A. 3-Klór-3-metil-butin

2-Metil-3-butin-2-ol (84,1 g, 100 mmol) 98,8 ml), hidrokinon (1,0 g) és kalcium-klorid (110 g, 100 mmol) tömény sósavban (420 ml) készített elegyét külső hűtéssel 20 °C alatt tartva KPG keverővel erőteljesen elkeverjük, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, kálium-karbonáttal szárítjuk, majd a szárítószer eltávolítása után légköri nyomáson desztilláljuk, így 47,0 g cím szerinti terméket nyerünk.

Forráspontja: 76–80 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2,6 (s, 1 H), 1,85 (s, 6 H) ppm.

20 B. 4-Bróm-N-(1,1-dimetil-2-propinil)-anilin

4-Bróm-anilin (51,2 g, 298 mmol), trietil-amin (41,0 g, 406 mmol), réz-(I)-klorid (0,8 g) és réz-bronz (0,8 g) víz (40 ml) és dietil-éter (200 ml) keverékében készített elegyéhez, erőteljes keverés mellett és a hőmérsékletet külső hűtéssel 15–22 °C között tartva, az A. művelet szerint előállított vegyület (48,0 g, 470 mmol) csepegtetjük be. Ezután a reakcióelegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 100 ml víz és 200 ml dietil-éter elegyére öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel (100 ml) és telített nátrium-klorid oldattal (100 ml) mossuk, majd kálium-karbonáttal és kálium-hidroxiddal szárítjuk. A szárítószer eltávolítása után az elegyet bepárolva barna olajat kapunk, melyet vákuumban desztillálunk, így 70,0 g cím szerinti terméket nyerünk. Forráspontja: 120–125 °C/0,01 kPa.

35 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 3,6 (s, 1 H), 2,4 (s, 1 H), 1,58 (s, 6 H), ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 144,6, 131,6, 118,1, 110,8, 70,9, 40,1, 30,4 ppm.

40 C. 6-Bróm-2,2-dimetil-2H-1-dihidro-kinolin

A B. műveletben előállított vegyület (70,0 g, 295 mmol) dioxánban (250 ml) készített oldatához réz-(I)-kloridot (43,5 g) adagolunk és az elegyet nitrogén atmoszférá alatt, visszafolyatás mellett 4 órán át keverjük. A kihűlt reakcióelegyet dietil-éterrel (300 ml) hígítjuk, vízzel (3×100 ml) és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot hexán/metil-acetát (8:2) eluenseleggyel flash kromatográfiás úton tisztítjuk, így 70,0 g cím szerinti terméket nyerünk.

55 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,06 (m, 2 H), 6,32 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,22 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 5,54 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 1,34 (s, 6 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 142,0, 132,0, 130,8, 128,8, 122,6, 121,7, 114,2, 108,3, 52,2, 31,0 ppm.

D. 1-Acetil-6-bróm-2,2-dimetil-1,2-dihidro-kinolin

A C. műveletben előállított vegyület (19,8 g, 83,3 mmol) és N,N-dimetil-anilin (24 ml) diklór-metánban (200 ml) készített oldatában, a hőmérsékletet

külső hűtéssel 0 °C-on tartva, acetyl-kloridot (12 ml) csöpögtetünk be, a reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vízre (100 ml) öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, 1 N sósav és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószer eltávolítása után az elegyet bepárolva gumiszerű nyersterméket (22,4 g) nyerünk.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,25 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 5,73 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 1,54 (s, 6 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 172,1, 140,3, 135,6, 129,6, 129,0, 128,4, 124,6, 121,4, 117,0, 58,3, 26,2, 25,8 ppm.

E. 1-Acetyl-3,6-dibrom-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin-4-ol

A D. műveletben előállított vegyület (22,4 g, 80,0 mmol) 10%-os vizes dimetil-szulfoxidban (150 ml) készített oldatához, a hőmérsékletet külső hűtéssel 0 °C-on tartva, N-brom-szukcinimidet (16,0 g 89,0 mmol) adagolunk. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vízzel (100 ml) hígítjuk és etil-acetáttal (3×150 ml) extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített nátriumklorid oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószer eltávolítása után az elegyet bepárolva a cím szerinti terméket (30,0 g) kapjuk, gumiszerű szilárd anyag formájában.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 2,0 és 7,0 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,79 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,90 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 2,76 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 1,71 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 172,2, 135,8, 134,9, 130,9, 130,7, 128,4, 128,2, 126,5, 126,4, 118,9, 61,3, 26,4, 26,0, 22,8 ppm.

F. 1-Acetyl-6-brom-2,2-dimetil-3,4-epoxi,1,2,3,4-tetrahidro-kinolin

Az E. műveletben előállított vegyület (30,0 g, 80,0 mmol) és kálium-hidroxid (25,0 g, 438 mmol) dietil-éterben (500 ml) készített elegyét 72 órán át szobahőmérsékleten erőteljesen keverjük, majd leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, így a cím szerinti terméket (23,0 g) nyerjük.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 2,0 és 6,0 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,78 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 3,40 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173,3, 136,9, 132,0, 131,8, 128,0, 126,9, 117,6, 66,76, 56,1, 51,2, 26,4, 25,6, 22,4 ppm.

G. 1-Acetyl-4-amino-6-brom-2,2-dimetil-3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin

Az F. műveletben előállított vegyület (18,0 g, 61,0 mmol) etanolban (150 ml) készített oldatához tömény ammónium-hidroxid oldatot (150 ml) adunk, majd az elegyet 24 órán át visszafolyatás mellett keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot dietil-éterrel mossuk, így a cím szerinti szilárd terméket (14,0 g) nyerjük.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,43 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,9 (s, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 4,71 (t, J = 9,0 és 10,0, 1 H), 3,33 (m, 2 H), 1,92 (s, 3 H) ppm.

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 170,2, 143,3, 130,0, 129,8, 123,2, 115,5, 106,2, 73,5, 53,6, 50,3, 27,4, 23,0, 20,5 ppm.

H. 4-Amino-6-brom-2,2-dimetil-3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin

A G. műveletben előállított vegyület (20,0 g, 64,1 mmol) dioxánban (100 ml) készített oldatához tömény kénsav (20 g) és víz (50 ml) elegyét adjuk és a reakcióelegyet 16 órán át visszafolyatás mellett keverjük. Ezután a dioxánt bepároljuk, az elegyet vízzel hígítjuk (50 ml), 10 N nátrium-hidroxid oldattal pH = 13 értékre lúgosítjuk, majd etil-acetáttal (3×150 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk és a maradékot izopropil-éterrel mossuk, így a cím szerinti szilárd terméket (13,0 g) nyerjük.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,55 (s, 1 H), 7,25 (dd, J = 2,0 és 6,0 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,77 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,40 (d, J = 10,0, 1 H), 2,60 (széles s, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171,9, 142,3, 130,1, 129,8, 115,2, 107,3, 75,5, 53,5, 50,8, 26,7, 22,4, 19,9 ppm.

I. (transz)-N-(6-Brom-2,2-dimetil-3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-4-kinolin)-N'-ciano-N'-fenil-guanidin

N-Ciano-N'-fenil-karbamid (4,3 g, 24,2 mmol) és a H. műveletben előállított vegyület (5,0 g, 18,6 mmol) dimetil-formamidban (30 ml) készített oldatához argon atmoszféra alatt 1-{3-[(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid}-hidrokloridot (4,6 g, 24,2 mmol) adunk, a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 N vizes sósav és etil-acetát között megosztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal újra extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat vízzel, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után kapott maradékot szilikagél oszlopon hexén/etil-acetát (1:1) (2 l), (1:2) (2 l) majd etil-acetát (2 l) eluensekkel flash kromatográfiás úton tisztítjuk, így 3,4 g anyagot kapunk. Olvadáspontja: 232–233 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,2 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,4 (m 6 H), 7,16 (m, 1 H), 6,53 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,0 (s, 1 H), 5,6 (széles s, 2 H), 4,92 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,6 (m, 1 H), 1,27 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 159,1, 143,2, 137,8, 130,2, 129,6, 128,9, 124,3, 122,9, 122,2, 117,2, 115,5, 106,0, 73,0, 53,8, 27,2, 20,5 ppm. IR (KBr) 3419,2, 2968,0, 2927,7, 2174,7, 1581,5, 1489,6, 1456,0, 1383,9, 1076,7 cm⁻¹.

5. példa

(transz)-N-(6-Ciano-2,2-dimetil-3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-4-kinolinil)-N'-ciano-N'-fenil-guanidin

A. 1-Acetyl-N-acetyl-4-amino-6-brom-2,2-dimetil-3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin

1-Acetyl-4-amino-6-brom-2,2 dimetil-3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin (2,6 g, 8,0 mmol) [készítve a 4. példa G. művelete szerint] ecetsav-anhidridben (30 ml) készített oldatához nátrium-acetátot (2,4 g) adunk, az elegyet 3 órán át 90 °C-on tartjuk, vízre

öntjük, majd etil-acetáttal (3×150 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot izopropil-éterrel mossuk, így a cím szerinti terméket (2,0 g) nyerjük.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,31 (s, 1 H), 7,18 (dd, J = 3,0 és 7,0 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 5,70 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 5,36 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,97 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,24 (s, 3 H) ppm.

B. *1-Acetil-N-acetil-4-amino-6-ciano-2,2-dimetil-3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin*

Az A. műveletben előállított vegyület (2,0 g, 5,6 mmol) és réz-(I)-cianid (1,0 g) N-metil-pirrolidonban (15 ml) készített oldatát 4 órán át 200 °C-ra hevítjük. Lehűlés az elegyet 6 N ammónium-hidroxid oldatra (100 ml) öntjük, majd etil-acetáttal (3×150 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk, így a cím szerinti terméket (1,6 g) nyerjük.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,26 (s, H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,09 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 5,18 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,84 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,69 (s, 3 H), 2,25 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,04 (s, 3 H), 1,99 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171,0, 170,8, 146,2, 132,4, 120,0, 119,6, 114,0, 99,2, 75,1, 53,5, 49,3, 48,5, 30,6, 26,9, 23,1, 22,3, 20,7 ppm.

C. *4-Amino-6-ciano-2,2-dimetil-3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin*

A B. műveletben előállított vegyület (1,6 g, 5,3 mmol) dioxánban (15 ml) készített oldatához tömény kénsav (1,6 g) és víz (10 ml) elegyét adjuk és a reakcióelegyet 16 órán át visszafolyatás mellett keverjük. Ezután a dioxánt bepároljuk, az elegyet vízzel hígítjuk (50 ml), 10 N nátrium-hidroxid oldattal pH = 13 értékre lúgosítjuk, majd etil-acetáttal (3×150 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk és a maradékot izopropil-éterrel mossuk, így a cím szerinti szilárd terméket (0,7 g) nyerjük.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,58 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,36 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,5 (s, 1 H), 3,55 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,14 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 1,27 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 146,3, 131,9, 131,5, 113,2, 76,8, 53,9, 51,8, 27,9, 22,4, 21,9 ppm.

D. *(transz)-N-(6-Ciano-2,2-dimetil-3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-4-kinolinil)-N''-ciano-N'-fenil-guanidin*

N-Ciano-N'-fenil-karbamid (0,72 g, 4,1 mmol) és A. műveletben előállított vegyület (0,68 g, 3,1 mmol) dimetilformamidban (10 ml) készített oldatához argon atmoszféra alatt 1-{3-[(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid}-hidrokloridot (0,89 g, 4,7 mmol) adunk, a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 N vizes sósav és etil-acetát között megosztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal újra extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat vízzel, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert bepároljuk, a maradékot di-

etil-éterrel mossuk, így szintelen szilárd terméket (1,0 g) kapunk, melyet etil-acetátból átkristályosítva a cím szerinti terméket nyerjük. Olvadáspontja: 218–219 °C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,32 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,40 (m, 6 H), 7,22 (m, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,36 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,6 (széles s, 2 H), 4,91 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 1,30 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 159,2, 147,5, 137,8, 131,7, 129,0, 124,4, 123,2, 120,2, 117,3, 113,5, 95,4, 54,0, 53,2, 27,1, 21,3 ppm. IR (KBr) 3427,7, 2214,4, 2175,8, 1610,7, 1581,7, 1510,4 cm⁻¹.

6. példa

N-(6-Ciano-3,3-dimetil-1-dimetil-indanil)-N'-fenil-karbamid

A. *5-Amino-1,1-dimetil-indan-3-on*

1,1-Dimetil-5-nitro-indan-3-on (6,5 g, 3,17 mmol) [készítve az 1. példa D. művelete szerint] metanolban (150 ml) készített oldatához hozzáadunk aktívshén-hordozós palládium katalizátort (5% palládium-tartalmú) (0,75 g) és az elegyet 0,11 kPa túlnyomású hidrogén atmoszféra alatt 4 órán át keverjük. Ezután a katalizátort kiszűrjük és a metanolt bepároljuk, így zöld színű, szilárd terméket kapunk, melyet a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználhatunk.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,26 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 6,95 (m, 2 H), 3,82 (széles s, 2 H), 2,55 (s, 2 H), 1,36 (s, 6 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 206,25, 154,53, 146,53, 146,05, 136,27, 124,04, 123,03, 107,14, 53,41, 37,74, 30,04 ppm.

B. *5-Ciano-1,1-dimetil-indan-3-on*

Az A. műveletben előállított vegyület (5,70 g 32,5 mmol) etanolban (28,5 ml) készített, 0 °C-ra hűtött oldatához hideg, híg sósav oldatot [készítve 7,98 ml tömény sósav oldatból és 57 ml vízből] adunk, majd nátrium-nitrit (2,51 g) vizes (17 ml) oldatát csöpögtetjük, be, amíg a keményítő-jód próba pozitív eredményt nem mutat. A képzett diazónium-sót (0 °C-ra hűtve) egy csepegtetőtölcsérbe visszük át, ahonnan lassan kálium-nitrit (8,44 g, 0,13 mol) és réz-(I)-nitrit (11,57 g, 0,13 mol) 95 °C-os vizes (115 ml) szuszpenziójához adagoljuk. Beadagolás után a reakcióelegyet 90 °C-on további 25 percig keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és víz valamint dietil-éter között megosztjuk. A szerves fázist vízzel és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban bepároljuk, így 7,25 g narancssárga színű szilárd anyagot kapunk. A nyersterméket izopropanolból átkristályosítjuk, így a cím szerinti, sárga színű szilárd terméket (3,7 g) nyerjük. Az anyalág bepárlásából nyert maradékot (1,54 g) szilikagél oszlopon hexán/ecetsav (4:1) eluenseleggyel kromatográfiás úton tisztítjuk, így további 0,44 g terméket kapunk. (Teljes kitermelés: 70,2%)

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,98 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 8,21 Hz, 1 H), 2,66 (s, 2 H), 1,49 (s, 6 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 203,42, 167,45, 137,59, 135,89, 127,68, 124,86, 117,95, 111,79, 52,58, 39,16, 29,60 ppm. MS (M+H)⁺ -203, M⁻ -185.

C. 5-Ciano-1,1-dimetil-indan-3-ol

A B. műveletben előállított vegyület (3,50 g, 18,89 mmol) abszolút etanolban (195 ml) készített, 0 °C-ra hűtött szuszpenziójához nátrium-borohidridet (0,72 g, 18,89 mmol) adagolunk, majd a reakcióelegyet argon atmoszféra alatt szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Ezután az etanolt vákuumban bepároljuk, a maradékot pedig etil-acetát és víz között megosztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázist telített nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így 3,66 g sárga színű, gumiszerű anyagot kapunk. A nyerstermék szilikagél oszlopon hexán/etil-acetát (7:3) eluenseleggyel kromatográfiás úton tisztítjuk, így a cím szerinti gumiszerű terméket (3,15 g) nyerünk.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,66 (s, 1 H), 7,58 (d, $J = 7,63$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 7,63$ Hz, 1 H), 5,29 (m, 1 H), 2,42 (dd, $J = 7,04$ és $12,09$ Hz, 1 H), 1,88 (dd, $J = 6,74$ és $13,20$ Hz, 1 H), 1,40 (s, 3 H), 1,22 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 157,13, 145,01, 132,38, 128,20, 123,15, 119,17, 110,20, 73,22, 51,18, 42,59, 29,32, 29,09 ppm. MS ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$ -205.

D. 5-Ciano-1,1-dimetil-3-klór-indán

A C. műveletben előállított vegyület (3,15 g, 16,82 mmol) piridinben (31,5 ml) készített, 0 °C-ra hűtött oldatához metánszulfonsav-kloridot (3,85 g, 33,6 mmol, 2 ekv.) csöpögtetünk, a reakcióelegyet argon atmoszféra alatt szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd etil-acetát és hideg, híg (5%-os) vizes sósav oldat között megosztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázist 5%-os sósav oldattal, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk, így a cím szerinti, narancssárga színű olajat (3,01 g) kapunk, amely állás közben beszilárdul. A nyerstermék a következő lépésben további tisztítás nélkül alkalmazhatjuk.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,71 (s, 1 H), 7,62 (dd, $J = 1,10$ és $7,92$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 7,92$ Hz, 1 H), 5,40 (dd, $J = 5,42$ és $7,13$ Hz, 1 H), 2,62 (dd, $J = 7,48$ és $14,06$ Hz, 1 H), 2,30 (dd, $J = 5,22$ és $13,92$ Hz, 1 H), 1,46 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 156,89, 142,96, 133,01, 129,19, 123,45, 118,84, 111,06, 58,61, 51,41, 43,91, 29,20, 28,94 ppm. MS ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$ -223, M^+ 205.

E. 3-Azido-5-ciano-1,1-dimetil-indán

A D. műveletben előállított vegyület (3,0 g, 14,6 mmol) és nátrium-azid (1,9 g, 29,2 mmol, 2 ekv.) N,N-dimetil-formamidban (30 ml) készített oldatát argon atmoszféra alatt szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd víz és etilacetát között megosztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázist vízzel, 10%-os nátrium-karbonát oldattal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban bepároljuk így a cím szerinti, narancssárga színű, gumiszerű terméket (2,14 g) nyerünk, melyet a következő lépésben további tisztítás nélkül alkalmazhatunk.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,64 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,31 (d, $J = 8,21$ Hz, 1 H), 4,95 (d, $J = 6,74$ Hz, 1 H), 2,40 (dd, $J = 7,32$ és $13,20$ Hz, 1 H), 2,02 (dd, $J = 6,16$ és $13,20$ Hz, 1 H), 1,40 (s, 3 H), 1,19 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 157,14, 140,67, 132,81, 128,06, 123,39, 118,55, 110,58, 62,69, 46,96, 42,53, 28,71 ppm. MS ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$ -230.

F. 3-Amino-5-ciano-1,1-dimetil-indán

Az E. műveletben előállított vegyület (2,14 g, 10,1 mmol) etanolban (55 ml) készített oldatához hozzáadunk aktív szén-hordozós palládium katalizátort (5% palládium tartalmú) (0,29 g) és az elegyet hidrogén atmoszféra alatt szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet tömény sósavval pH = 1–2 értékre savanyítjuk és vákuumban bepároljuk, így fehéres színű, szilárd jellegű terméket kapunk. A nyerstermék víz és etil-acetát között megosztjuk, a szerves fázist kiöntjük, a vizes fázist pedig 50%-os nátrium-hidroxid oldattal pH = 11–12 értékre lúgosítjuk, majd dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot telített nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, így a cím szerinti terméket (1,16 g) nyerjük, halványzöld gumiszerű anyag formájában.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,61 (s, 1 H), 7,51 (d, $J = 7,62$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 7,62$ Hz, 1 H), 4,42 (d, $J = 7,92$ Hz, 1 H), 2,42 (dd, $J = 7,32$ és $12,60$ Hz, 1 H), 1,63 (m, 1 H), 1,39 (s, 3 H), 1,19 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 156,62, 147,15, 131,22, 127,05, 122,53, 119,01, 109,89, 53,96, 52,84, 41,92, 28,65, 28,07 ppm. MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ -187, ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 185.

G. N-(6-Ciano-3,3-dimetil-1-indanil)-N'-fenil-karbamid

Az F. műveletben előállított vegyület (0,40 g, 2,15 mmol) és fenil-izocianát (0,26 g, 2,15 mmol) etanolban (3,5 ml) készített oldatát argon atmoszféra alatt 3 órán át visszafolytatás mellett keverjük majd az oldószert vákuumban bepároljuk és a maradékot szilikagél oszlopon hexán/etil-acetát (7:3) eluenseleggyel kromatográfiás úton tisztítjuk, így fehér, amorf terméket (0,49 g) nyerünk. A nyerstermék izopropil éterből kristályosítva a cím szerinti vegyületet (0,39 g) fehér szilárd anyag formájában nyerjük ki.

Olvadáspontja: 150–152 °C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,47 (s, 1 H), 7,73 (d, $J = 7,62$ Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,46 (m, 3 H), 7,25 (d, $J = 7,62$ Hz, 2 H), 6,92 (d, $J = 7,33$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 8,20$ Hz, 1 H), 5,28 (m, 1 H), 2,37 (d, $J = 7,62$ és $12,90$ Hz, 1 H), 1,77 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 1,38 (s, 3 H), 1,21 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 157,05, 155,12, 144,81, 140,26, 132,11, 128,68, 127,73, 123,59, 121,25, 119,06, 117,80, 109,48, 51,88, 48,72, 42,18, 28,64, 28,38 ppm.

7. példa

N-(6-Ciano-3,3-dimetil-1-indanil)-N'-(fenil-metil)-karbamid

3-Amino-5-ciano-1,1-dimetil-indán (0,40 g, 2,15 mmol) [készítve a 6. példa F. művelete szerint] és benzil-izocianát (0,29 g, 2,15 mmol) etanolban (3,5 ml)

készített oldatát argon atmoszféra alatt 3 órán át visszafolyatás mellett keverjük, majd az oldószert vákuumban bepároljuk, így 0,87 g maradékot kapunk sárga gumiszzerű anyag formájában. A nyersterméket szilikagél oszlopon hexán/etil-acetát (1:1) eluenseleggyel kromatográfiás úton tisztítjuk, így fehér, amorf terméket (0,44 g) nyerünk. A kapott izopropil éterből kristályosítva a cím szerinti vegyületet (0,40 g) fehér szilárd anyag formájában nyerjük ki. Olvadáspontja 130–132 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,71 (d, J = 8,21 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 7,63 Hz, 1 H), 7,31 (m, 5 H), 6,44 (m, 2 H), 5,22 (m, 1 H), 4,28 (d, J = 5,86 Hz, 2 H), 2,30 (dd, J = 7,04 és 12,09 Hz, 1 H), 1,35 (s, 3 H), 1,17, (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 157,97, 156,88, 145,38, 140,75, 131,88, 128,19, 127,59, 126,98, 126,58, 123,50, 119,06, 109,33, 52,06, 48,74, 42,98, 42,00, 28,64, 28,21 ppm.

8. példa

N''-Ciano-N-(6-Ciano-3,3-dimetil-1-indanil)-N'-fenil-guanidin

3-Amino-5-ciano-1,1-dimetil-indán (0,30 g, 1,58 mmol) [készítve a 6. példa F. művelete szerint], N-ciano-N'-fenil-karbamid (0,36 g, 2,05 mmol) valamint 1-{3-[(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid}-hidroklorid (0,39 g, 2,05 mmol) N,N-dimetilformamidban (2 ml) készített oldatát 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 10%-os citromsav oldat és etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist desztillált vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített nátrium-klorid oldattal mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert bepároljuk, így 0,54 g fehéres terméket kapunk. A nyersterméket minimális mennyiségű etanolból átkristályosítjuk, így fehér termék (0,35 g) formájában a cím szerinti vegyületet nyerjük. Olvadáspontja: 215–217 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 1 H), 7,73 (m, 2 H), 7,62 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 7,62 Hz, 1 H), 7,34 (m, 4 H), 7,13 (m, 1 H), 5,49 (dd, J = 8,21 és 16,42 Hz, 1 H), 2,34 (dd, J = 7,62 és 12,31 Hz, 1 H), 1,92 (dd, J = 9,38 és 12,32 Hz, 1 H), 1,33 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H) ppm. ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 158,06, 156, 96, 143,48, 137,61, 132,20, 128,94, 127,76, 124,77, 123,70, 123,56, 119,12, 116,96, 109,42, 54,22, 47,65, 42,12, 28,93, 27,87 ppm.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű indán-, illetve nolin-származékok – a képletben

X jelentése oxigénatom vagy ciánamidocsoport, azzal a megkötéssel, hogy

ha X jelentése oxigénatom, akkor A jelentése egyszeres kötés,

ha X jelentése ciánamidocsoport, akkor A jelentése egyszeres kötés vagy –NH– csoport,

R₁ jelentése fenil- vagy fenil-(1–7 szénatomos) alkilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,

R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül 1–7 szénatomos alkilcsoport, és

R₅ jelentése halogénatom, nitro-, ciano- vagy trifluorometil-csoport –

5 előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X jelentése ciánamidocsoport, egy (II) általános képletű amint – a képletben A, R₂, R₃, R₄ és R₅ a fenti jelentésű – kapcsoló reagens jelenlétében egy (III) általános képletű tiokarbamid – R₁ a fenti jelentésű – reagáltatunk, hogy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X jelentése oxigénatom, egy (II) általános képletű amint – a képletben A, R₂, R₃, R₄ és R₅ a fenti jelentésűek – egy (VII) általános képletű izocianáttal – a képletben R₁ a fenti jelentésű – reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X jelentése oxigénatom vagy ciánamidocsoport,

A jelentése egyszeres kötés

R₁ jelentése fenil- vagy benzilcsoport,

R₂ jelentése transz-helyzetű hidroxilcsoport,

25 R₃ és R₄ jelentése metilcsoport, és

R₅ jelentése ciano- vagy nitrocsoport,

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás (transz)-N''-ciano-N-(3,3-dimetil-2-hidroxi-6-nitro-1-indanil)-N'-fenil-guanidin előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás (transz)-N-(3,3-dimetil-2-hidroxi-6-nitro-1-indanil)-N'-fenil-karbamid előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás (transz)-N-(3,3-dimetil-2-hidroxi-6-nitro-1-indanil)-N'-benzil-karbamid előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

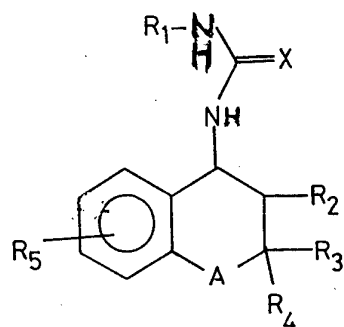
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás (transz)-N-(3,3-dimetil-2-hidroxi-6-brom-1-indanil)-N'-fenil-N''-ciano-guanidin előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás (transz)-N-(3,3-dimetil-2-hidroxi-6-ciano-1-indanil)-N'-fenil-N''-ciano-guanidin előállítására azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

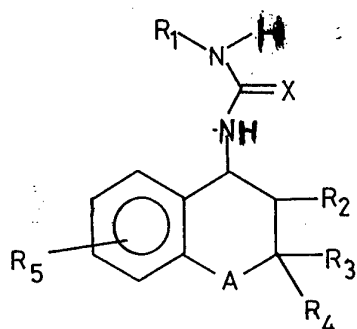
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-(6-ciano-3,3-dimetil-1-indanil)-N'-fenil-karbamid előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-(6-ciano-3,3-dimetil-1-indanil)-N'-benzil-karbamid előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

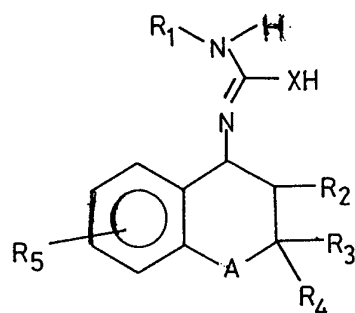
10. Az 1. igénypont szerinti eljárás N''-ciano-N-(6-ciano-3,3-dimetil-1-indanil)-N'-fenil-guanidin előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.



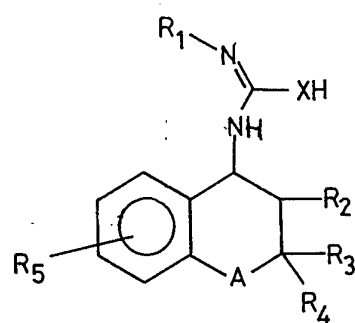
(I)



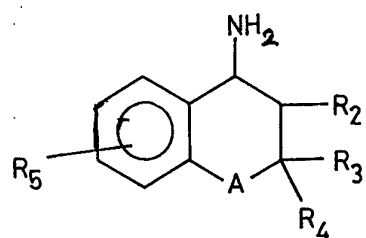
(I')



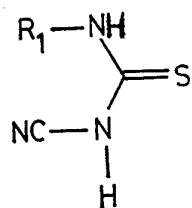
(I'')



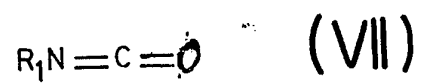
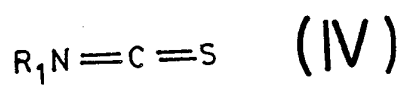
(I''')



(II)



(III)



HU 209 470 B
Int. Cl.⁵: C 07 D 215/46

